

шее консервативной терапии с положительным исходом. Такие осложнения, как вторичное кровотечение из зоны резекции, формирование мочевого свищей, нагноение раны, отсутствовали.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 мес до 5,5 года. При повторных обследованиях не было выявлено рецидивов заболевания. Особый интерес вызвал вопрос о влиянии нерассасывающихся полимерных ленточных имплантатов на возможности современных визуализационных средств (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике местного рецидива. В исследовании продемонстрировано, что наличие в зоне резекции имплантатов не снижает вероятности обнаружения местного рецидива, так как картина, создаваемая лентами, не создает помех при различных методах визуализации. Предлагаемые ленточ-

ные имплантаты не вызывают выраженных фибропластических процессов в зоне резекции. ПТФЭ-ленты гиперэхогенны при УЗИ, высокоплотны при КТ, гиперинтенсивны в T1- и T2-взвешенных изображениях при МРТ.

Выводы

В проведенных экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность методики резекции почки с применением вазоселективных паренхиматозных швов, усиленных полимерными ленточными имплантатами. Широкое использование предложенного подхода позволит значительно упростить и ускорить этап достижения окончательного гемостаза при органосохраняющих операциях на почке.

Литература

1. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based in the growth pattern of the clear cell carcinoma. J Urol 1950;60:200—4.
2. Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;89:37—42.
3. Harry W.H. A history of partial nephrectomy for renal tumors. J Urol 2005;173:705—8.
4. Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Фигурин К.М., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака почки. Практик онкол 2005;6(3):162—7.
5. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 2004;171(3):1066—70.
6. Lau W.K.O., Blute M.L., Torres V.E. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75:1236—42.
7. Лахмотко А.А. Отдаленные результаты органосохраняющих операций при раке почки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
8. Айвазян А.В. Гемостаз при операциях на почке. М.: Наука, 1982.
9. Аляев Ю.Г. Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001. с. 42—51.
10. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. Complications of contemporary nephron-sparing surgery: a single institution experience. J Urol 2005;174(1): 42—7.
11. O'Connor C., Harding J.N., Steinberg G.D. et al. Novel modification of partial nephrectomy technique using porcine small intestine submucosa. Urology 2002;90:906—9.
12. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166:6—18.

Опыт применения трехмерной интраоперационной навигации при лапароскопической адреналэктомии

С.И. Емельянов, В.А. Вередченко

МГМСУ им. Н.А. Семашко

EXPERIENCE IN USING THREE-DIMENSIONAL INTRAOPERATIVE NAVIGATION AT LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY

S.I. Yemelyanov, V.A. Veredchenko

N.A. Semashko Moscow State Medical Stomatological University

The use of three-dimensional diagnostic evidence in preoperative planning for large adrenal tumors can greatly objectify the determination of whether laparoscopic surgery may be performed without the high probability of complications conversing or developing. The correct combination of diagnostic and intraoperative data provides additional possibilities of virtually imaging the parts of organs and masses, which makes it possible to perform more precise and safe manipulations in the retroperitoneal space.

Использование в предоперационном планировании трехмерных диагностических данных при крупных опухолях надпочечников может в значительной степени объективизировать определение возможности выполнения лапароскопической опе-

рации без высокой вероятности конверсии или развития осложнений.

Однако трехмерные изображения в сложных топографических условиях не только обеспечивают условия планирования хирургического лечения

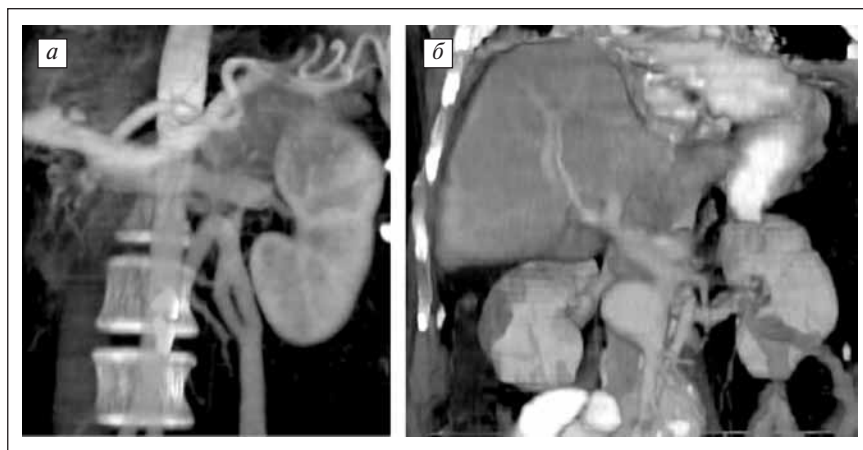


Рис. 1. Трехмерная визуализация органов и сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства (опухолевидные образования в проекции: а — левого надпочечника; б — правого надпочечника) для выявления индивидуальных топографических особенностей перед выполнением лапароскопической адреналэктомии

(рис. 1), но и могут использоваться для эффективной интраоперационной навигации.

При корректном совмещении диагностических и интраоперационных данных возникают дополнительные возможности, связанные с виртуальной визуализацией частей органов и образований, что позволяет проводить в забрюшинном пространстве более точные и безопасные манипуляции.

Присутствие на экране хирургического монитора трехмерного изображения новообразования надпочечника, почки и основных сосудистых структур может в значительной степени улучшить интраоперационную ориентировку при адреналэктомии. Если при этом удастся точно сопоставить видимые части анатомических структур с такими же частями трехмерных диагностических комплексов, то хирург получает представление о расположении фрагментов этих структур, скрытых за другими тканями.

При выполнении лапароскопической адреналэктомии этот навигационный прием может быть эффективным только в случае корректного

позиционирования трехмерных изображений, которое соответствует реальной анатомической ситуации в забрюшинном пространстве.

Для эндохирургических манипуляций забрюшинное пространство является достаточно сложным объектом, прежде всего из-за своего небольшого объема и компактного расположения органов и сосудов. Однако для навигационных систем пространство, ограниченное симметрично расположенными костными и мягкоткаными структурами, является практически идеальным, в первую очередь из-за наличия здесь относительно

малоподвижных топографических ориентиров, взаиморасположение которых может быть с высокой точностью рассчитано по данным двухмерной компьютерной томографии.

Кроме того, такой орган забрюшинного пространства, как почка, малоподвижен, фиксирован связочным аппаратом, что, безусловно, упрощает интраоперационную навигацию при лапароскопических адреналэктомиях, особенно при небольших новообразованиях надпочечников.

Тем не менее изменение внутрибрюшного давления в результате наложения пневмоперитонеума, перемещение органов хирургическими инструментами для обеспечения лучшего доступа, движение диафрагмы, различия в положении тела пациента при операции и во время выполнения диагностического исследования — все это может приводить к изменению формы и/или местоположения органов и образований забрюшинного пространства, трехмерные изображения которых входят в дооперационный диагностический комплекс.

Основная схема совмещения трехмерных изображений и интраоперационного вида органов за-

брюшинного пространства по их видимым при лапароскопии контурам была основана на сохранении взаимного расположения контуров верхнего сегмента почки и новообразования надпочечника.

Для измерения расстояний в операционном поле и масштабирования трехмерных изображений нами использовалась система измерений, единицей которой послужила полусантиметров-

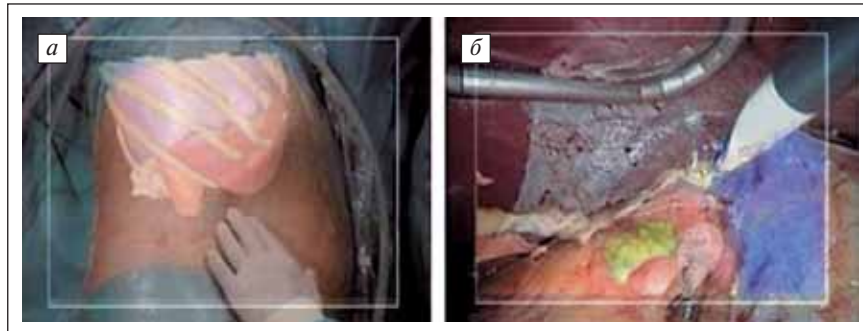


Рис. 2. Совмещение данных трехмерной реконструкции и изображения, поступающего с внешней (а) или эндовидеокамеры (б)

вая метка, нанесенная на внешнюю поверхность браншей эндохирургического зажима.

При опухолевидных образованиях надпочечников небольшого размера интраоперационный вид передней поверхности почки позволяет лишь приблизительно предположить проекцию всех контуров опухоли, в особенности, если ее основная часть располагается глубоко в забрюшинном пространстве.

При этом по видимой после мобилизации париетальной брюшины части опухоли практически невозможно предположить ее истинный размер и расположение в глубине забрюшинного пространства. В таких случаях для определения истинного положения опухоли в забрюшинном пространстве нами применялось интраоперационное проецирование ее трехмерного изображения на лапароскопическое изображение (рис. 2, 3).

Совмещение дооперационных трехмерных данных и эндоскопического вида забрюшинного пространства дает возможность ранней перевязки центральной вены надпочечника без излишней и травматичной дополнительной мобилизации, что особенно важно как при феохромоцитоме, так и при злокачественных новообразованиях надпочечников.

Такое совмещение позволило более уверенно выполнять манипуляции при наличии небольших опухолевидных образований надпочечника и хорошо развитой жировой клетчатке.

Применяемая нами методика видеосовмещения эндохирургических изображений с трехмерными изображениями опухоли надпочечника, почки на стороне операции, нижней полой вены и аорты, фрагмента правой доли печени и селезенки заключалась в следующем. На первом этапе интраоперационной навигации мы добивались правильного позиционирования трехмерного комплекса путем его перемещения без выполнения вращения. Затем вращением по одной из осей достигалось полное и точное совмещение дооперационных и лапароскопических данных.

Необходимо отметить, что даже при относительно неболь-

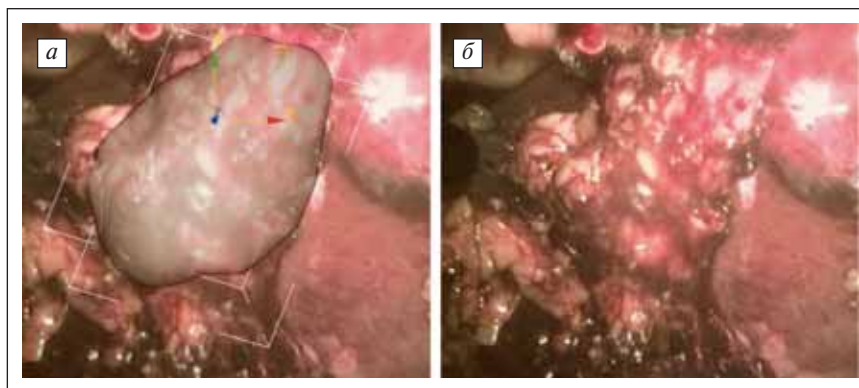


Рис. 3. Интраоперационное проецирование трехмерного изображения опухоли правого надпочечника (а) на лапароскопическое изображение (б) для определения расположения опухоли в забрюшинном пространстве

шом несовпадении выбранного внешнего контура трехмерного изображения и контура опухоли надпочечника или почки возможна значительная навигационная ошибка, связанная с тем, что при этом в другой проекции реальное изображение может не соответствовать проекционному виду трехмерных данных.

При совмещении трехмерных диагностических данных с видом забрюшинного пространства наиболее очевидным для интраоперационной навигации является случай, при котором помимо поверхности верхнего сегмента почки определяется один или несколько контуров опухоли надпочечника. В подобных ситуациях точное интраоперационное позиционирование трехмерного комплекса достигалось нами посредством одновременного совмещения контуров опухолевидного образования надпочечника и видимой части почки. Перемещение и вращение (а в ряде случаев и масштабирование) трехмерного комплекса проводилось до полного совмещения одного из его контуров с контурами почки или опухоли, видимыми при фиксированной эндоскопической картине.

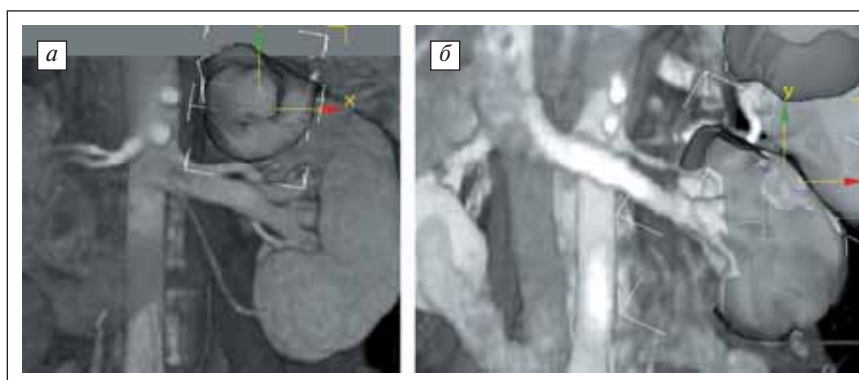


Рис. 4. Коррекция: а — одного из контуров трехмерного комплекса после уточняющей трехмерной визуализации; б — контуров трехмерного комплекса путем его масштабирования

В 8 случаях нами производилась интраоперационная коррекция трехмерных диагностических данных путем их масштабирования и в 7 случаях — с помощью коррекции одного из контуров почки, нижней полой вены или опухоли надпочечника. При этом мы стремились максимально точно определить не только направления, но и объем возможных перемещений. Так, масштабирование всегда производилось для всего трехмерного комплекса в целях сохранения основных геометрических пропорций (рис. 4).

Необходимость в коррекции общих размеров трехмерного комплекса иногда возникала в связи с накапливающейся погрешностью при определении абсолютных и относительных размеров опухоли надпочечника по диагностическим данным и дальнейшего масштабирования трехмерного комплекса при его формировании. Во всех случаях величина интраоперационного масштабирования трехмерного комплекса составила не более 12% от его наибольшего поперечного размера.

Выполнение интраоперационной коррекции отдельных контуров трехмерного комплекса, на наш взгляд, возможно только в случаях совпадения остальных контурных линий диагностических и инт-

раоперационных данных, что позволяет изменять линию одного контура без угрозы возникновения значительного несоответствия дооперационных и видеоэндохирургических данных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования данных трехмерной реконструкции на этапе планирования эндовидеохирургических вмешательств при опухолевидных образованиях надпочечников. Одним из наиболее значимых ограничений использованной методики являются трудности визуализации надпочечниковой артерии и невозможность определения места впадения правой надпочечниковой вены в нижнюю полую вену в связи с ее малой длиной. Однако в целом применение методов трехмерной реконструкции позволяет достоверно оценить наличие связи опухолевидных образований с окружающими органами. В свою очередь точное определение индивидуальных топографо-анатомических особенностей забрюшинного пространства способствует объективной оценке показаний и противопоказаний к выполнению лапароскопической адреналэктомии, выбору оптимального хирургического доступа, сокращению времени операции и уменьшению частоты осложнений.

Рекомендуемая литература

1. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. Эндо-скоп хир 2003;(4):30—4.
2. Бондаренко В.О., Ермолов А.С., Коваленко Т.И., Кондратьев А.В. Хирургия опухолей надпочечников. Хирургия 2004;(5):30—6.
3. Борисов А.Е., Земляной В.П., Краснов Л.М., Кашенко В.А. Возможности внебрюшинного доступа при эндохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндо-скоп хир 1999;(2):11.
4. Борисов А.Е., Краснов А.М., Семенов В.А., Непомнящая С.Л. Выбор оперативного доступа при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндо-скоп хир 2004;(1):17.
5. Кадыров З.А. Лапароскопические операции в урологии. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
6. Казарян А.М., Кузнецов Н.С., Шулутко А.М., Бельцевич Д.Г. Хирургический доступ к опухолям надпочечников. Хирургия 2003;(9):61—7.
7. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С., Ромашенко П.Н. Современные аспекты хирургии надпочечников. Хирургия 2000;(5):30—2.
8. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Новые возможности спиральной компьютерной томографии — виртуальная хирургия. Мед визуал 2000;(2):15—8.
9. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Виртуальные хирургические операции на основе использования спиральной компьютерной томографии. Хирургия 2003;(2):3—10.

Безопасность и переносимость сорафениба при лечении распространенного рака почки

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин
ГУ МРПЦ, Обнинск

THE SAFETY AND TOLERABILITY OF SORAFENIB IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE RENAL CANCER

V.A. Biryukov, O.B. Karyakin
Medical Radiology Research Center, Obninsk

The performed study compared the toxic effects caused by the administration of sorafenib with the manifestations that immediately accompanied extensive renal-cell carcinoma. There is evidence that Sorafenib that is a safe and well tolerable agent increases progression-free survival.

Сорафениб (Нексавар) — первый пероральный мультикиназный ингибитор, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения метастатического рака почки (РП), после интерлейкина-2, прошедшего одобрение еще в 1992 г. Сорафениб является наиболее универсальным среди таргетных препаратов, он подавляет клеточную пролиферацию и ангиогенез путем воздействия на рецепторные тирозинкиназы и Raf-серин/треонинкиназы в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли. Исследования I фазы по изучению переносимости сорафениба в режиме монотерапии при эскалации дозы продемонстрировали в целом неплохие результаты, был также подобран оптимальный режим дозирования — 400 мг 2 раза в сутки [1]. Эта дозировка была опробована в исследованиях II фазы и характеризовалась хорошей переносимостью и эффективностью [2]. Одним из последних крупных исследований III фазы является TARGET — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению эффективности и переносимости сорафениба. Оценка общей выживаемости, безопасности и переносимости препарата проведена среди 903 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Как и большинство других препаратов таргетной терапии, сорафениб в первую очередь вызывает стабилизацию заболевания и реже — полную регрессию опухоли. Это требует длительного и даже постоянного назначения препарата больным, положительно отвечающим на лечение [2, 3]. Симптомы заболевания и побочные эффекты терапии, как сами по себе, так и в совокупности, могут снижать физическое, социальное и эмоциональное благополучие пациентов, серьезно влияя на выполнение каждодневных функций. При длительном назначении безопасность и переносимость лекарственного средства имеют большое значение, и препарат выбора должен обладать ожидаемым и хорошо управляемым спектром побочных действий.

Профиль безопасности и побочные эффекты сорафениба изучались в I, II и III фазах клинических исследований среди более чем 1300 пациентов с распространенным раком [1–3]. Исследование TARGET дало возможность сравнить частоту специфических неблагоприятных явлений между сорафенибом и плацебо, позволив тем самым различить токсические эффекты, связанные с приемом сорафениба и возникающие в результате прогрессирования основного заболевания.

Безопасность оценивалась у 903 больных: 451 пациент получал сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в су-

тки в среднем 23 нед и 452 принимали плацебо в среднем 12 нед. В обеих группах наблюдалась одинаковая частота прекращения лечения в связи с развитием побочных эффектов (10% против 8% соответственно). При этом прерывание лечения (21% против 6%) и снижение дозы препарата (13% против 3%) более часто встречались в группе лечения сорафенибом [3].

Общими побочными эффектами в обеих группах были кожные (ладонно-подошвенный синдром, сыпь или алопеция), желудочно-кишечные (диарея или тошнота) и конституциональные (слабость) симптомы. В основном они относились к I–II степени токсичности по шкале СТCAE (версия 3) и проявлялись в течение первых 2 циклов лечения. Не было получено доказательств аккумуляции токсического действия препарата. Большинство побочных эффектов III–IV степени встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Серьезные побочные эффекты отмечены в 34% случаев в группе лечения сорафенибом и в 24% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Серьезные побочные эффекты, встречающиеся по крайней мере у 2% больных, включали в себя ишемию или инфаркт миокарда, другие конституциональные симптомы (2% в обеих группах), одышку (2% в обеих группах) и смерть в результате прогрессирования (2% в обеих группах). Наиболее распространенным серьезным проявлением лекарственной токсичности была артериальная гипертензия (АГ), зарегистрированная у 1% больных в группе сорафениба и ни в одном случае — в группе плацебо и наблюдавшаяся в основном в течение первого цикла. Кровотечение (в подавляющем большинстве I степени токсичности) чаще отмечалось в группе сорафениба (15%), чем в группе плацебо (8%). Эпизоды серьезного кровотечения были одинаковыми в обеих группах (2% при сорафенибе и 4% при плацебо). Гематологическая токсичность — анемия III–IV степени имела место в 2% случаев лечения сорафенибом и в 4% — в группе плацебо. Лимфопения III–IV степени токсичности отмечена у 13% больных. Фебрильная нейтропения или тромбоцитопения IV степени не зарегистрированы при лечении сорафенибом. Несмотря на то что проявления кардиотоксичности (ишемия, инфаркт) преобладали среди больных, получавших сорафениб, абсолютное число этих явлений оказалось довольно низким: 3% ($n=12$) против <1% ($n=2$) соответственно.

Кожные проявления токсичности

В целом явления кожной токсичности наблюдались более чем в 2 раза чаще в группе лечения сорафенибом (72% против 34%). Среди побочных

эффектов самыми распространенными были сыпь (в основном макулопапулярные эритематозные высыпания на волосистой коже головы, лице и туловище), ладонно-подошвенный синдром (определяемый как эритродизестезия кожи ладоней и стоп) и алоpecia, в большинстве своем представленные I—II степенью токсичности. При сравнении с группой плацебо кожные проявления токсичности сорафениба II степени встречались чаще: сыпь/десквамация (13% против 2%; $p < 0,0001$), ладонно-подошвенный синдром (12% против 1%, $p < 0,0001$), зуд (5% против 0,4%, $p < 0,0001$), алоpecia (4% против 0,4%, $p < 0,001$).

Ладонно-подошвенный синдром на фоне приема сорафениба отличался от такового при цитотоксической химиотерапии (капецитабин, кселода), являясь более локализованным и менее выраженным [4, 5]. В протоколе TARGET проявления ладонно-подошвенного синдрома зафиксированы на 2—3-й неделе приема сорафениба в виде таких ранних симптомов, как покалывание и онемение с легким покраснением. Точный механизм возникновения ладонно-подошвенного синдрома неизвестен. Возможно, этот эффект опосредован ингибированием рецепторов факторов роста эндотелия сосудов, что также встречается при лечении другим антиангиогенным препаратом — сунитинибом и проявляется в виде ладонно-подошвенного синдрома [6]. Умеренные проявления гиперкератоза могут служить ранними признаками ладонно-подошвенного синдрома, иногда являясь его единственным симптомом при лечении сорафенибом. Хотя ладонно-подошвенный синдром и является наиболее частым побочным эффектом сорафениба, ведущим к прерыванию лечения, только 3 из 451 пациента прекратили из-за него участие в исследовании TARGET.

Кожные явления токсичности сорафениба обычно встречаются в течение 6 нед приема, и их лечение зависит от степени клинического проявления. Так как степень токсичности этих проявлений является в основном слабой или умеренной, онкологи должны наблюдать пациента и обеспечить его необходимой симптоматической терапией. Большую роль играет индивидуальное обучение пациентов с рекомендациями по предупреждению и лечению побочных проявлений терапии сорафенибом. Так, рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать солнцезащитный крем, постоянно применять увлажняющие крема, пользоваться свободной одеждой и обувью. В случае проявления десквамации или сыпи I—II степени токсичности рекомендовано применение 1% крема с гидрокортизоном как минимум 4 раза в сутки. Преднизолон в дозе 25 мг дважды в сутки с по-

следующим переходом на 10 мг дважды в день в течение 1—2 нед показан при развитии кожной токсичности III степени.

В соответствии со степенью проявления токсического действия предложены **рекомендации по модификации дозы препарата**. При развитии токсичности I степени продолжают лечение без коррекции дозы, II степени — дозу сорафениба снижают до 400 мг/сут с последующим возвратом к обычной дозировке при восстановлении до 0—I степени. При отсутствии улучшения в течение 7 дней либо повторном или 3-м эпизоде токсичности доза сорафениба по возобновлении лечения остается на уровне 400 мг/сут. В случае если отмечен 4-й эпизод — препарат отменяется. При возникновении 1-го эпизода кожной токсичности III степени необходимо прервать лечение до восстановления состояния до 0—I степени. При возобновлении терапии снизить дозу до 400 мг/сут, а в последующем, через 28 дней, продолжить терапию в обычной дозировке. При повторном эпизоде токсичности III степени также необходимо прекратить прием препарата, а в случае восстановления до 0—I степени — перейти на дозу в 400 мг/сут. В случае очередного — 3-го эпизода — лечение прекращается.

Предупредить развитие ладонно-подошвенного синдрома можно, делая маникюр и педикюр до и во время лечения сорафенибом, уменьшая уровень ежедневной физической активности, используя специальные стельки для обуви. Применение кортикостероидов не дало эффекта в лечении данного осложнения. Лечение стоматитов и мукозитов, вызванных приемом сорафениба, проходит так же, как и при осложнениях химиотерапии: прием мягкой, не раздражающей слизистой пищи, гигиена полости рта, полоскания раствором соды и применение местных анестетиков, вяжущих и противогрибковых средств. Необходимо также воспользоваться помощью врача-дерматолога при ухудшении состояния, несмотря на симптоматическую терапию и снижение дозы препарата.

Проявления гастроинтестинальной токсичности

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта встречались в 69% случаев при лечении сорафенибом и в 44% — в группе плацебо. Токсическими эффектами, наиболее часто отмечающимися в группе сорафениба по сравнению с плацебо, являлись диарея (43% против 13%) и тошнота (23% против 19%). Подобно кожным проявлениям, тошнота и диарея I характеризовались в основном I и II степенями токсичности. Диарея (12% против 3%, $p < 0,0001$) и мукозиты полости рта (2% против 0,2%, $p < 0,05$) были единст-

венными проявлениями гастроинтестинальной токсичности II степени, встречающимися с большей частотой при терапии сорафенибом, чем в группе плацебо. Разница между группами в проявлениях энтеротоксичности III—IV степени была статистически незначимой. Применение противорвотных средств (гравол, стеметил, зофран), регулярное и дробное питание, прием достаточного количества жидкости — рекомендованы в случаях проявления тошноты и рвоты, так же как и при лечении химиопрепаратами. Для купирования диареи эффективно использование антидиарейных препаратов (лоперамид). В случае наличия признаков диспепсии показан прием антацидов (маалокс), блокаторов H_2 -рецепторов (фамотидин), ингибиторов протонной помпы (пантопрозол). Общие рекомендации: исключить кофе, алкоголь, шоколад, мяту, а также острые, жирные продукты из обычного пищевого рациона; значительно увеличить объем принимаемой жидкости, содержащей соль и сахар; избегать приема пищи перед сном.

Общие (конституциональные) проявления токсичности

Общие проявления токсичности встречаются у 53% больных, получавших сорафениб, и у 40% — в группе плацебо. Слабость — наиболее распространенное проявление этой категории побочных явлений — зарегистрирована у 37% пациентов в группе сорафениба и у 28% — в группе плацебо. В большинстве случаев это проявления I—II степени токсичности с отсутствием статистически значимой разницы по частоте возникновения в группах сорафениба и плацебо (12% против 9%). Проявления токсичности III—IV степени возни-

кали реже ($\leq 5\%$ в группе терапии сорафенибом), а разница между группами лечения также статистически незначима. Большую роль в купировании проявлений общей токсичности играет борьба с анемией (вплоть до гемотрансфузий), являющейся основной причиной общей слабости. Не исключена также и психоневрологическая помощь, в которой нуждается подавляющее число онкобольных.

Артериальная гипертензия

Явления АГ отмечены у 17% пациентов в группе лечения сорафенибом и лишь у 2% — в группе плацебо. В основном повышение артериального давления (АД) возникает в течение первых 2 циклов лечения. Большинство этих явлений относится ко II степени токсичности (10% против 1%, $p < 0,0001$). АГ III—IV степени встречалась в 4% случаев в группе сорафениба и в 0,4% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Несмотря на это, только 1 пациент выбыл из исследования TARGET в связи с развитием гипертензии.

Для нормализации давления применяются различные группы гипотензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики) в соответствии с принятыми стандартами лечения АГ. Одним из требований к больным, принимающим сорафениб, является еженедельное наблюдение за АД на протяжении первых 6 нед лечения с последующим регулярным контролем в соответствии со стандартной медицинской практикой. При тяжелой или персистирующей АГ рекомендуется временное или длительное прекращение приема сорафениба, несмотря на начатую гипотензивную терапию. Больные

Частота основных побочных эффектов, связанных с применением антиангиогенных препаратов (сорафениб и сунитиниб) и интерферона α (данные 2 клинических исследований III фазы)

| Побочное явление | Сорафениб (n=451) | | Сунитиниб (n=375) Степень | | Интерферон α (n=360) | |
|-----------------------------|-------------------|--------|------------------------------|--------|-----------------------------|---------|
| | все | III—IV | все | III—IV | все | III—IV |
| Диарея | 195 (43) | 11 (2) | 199 (53) | 19 (5) | 43 (12) | 0 (0) |
| Слабость | 165 (37) | 22 (5) | 191 (51) | 26 (7) | 184 (51) | 43 (12) |
| Тошнота | 102 (23) | 3 (<1) | 165 (44) | 11 (3) | 119 (33) | 4 (1) |
| Рвота | 73 (16) | 4 (1) | 90 (24) | 15 (4) | 36 (10) | 4 (1) |
| АГ | 76 (17) | 16 (4) | 90 (24) | 30 (8) | 4 (1) | 0 (0) |
| Ладонно-подошвенный синдром | 134 (30) | 25 (6) | 75 (20) | 19 (5) | 4 (1) | 0 (0) |
| Сыпь | 180 (40) | 4 (1) | 71 (19) | 8 (2) | 22 (6) | 4 (1) |

Примечание. Для оценки включены только токсические эффекты, встречающиеся в обоих сравниваемых исследованиях [3, 6]. Представлено число больных (в скобках — процент).

должны быть предупреждены о вероятности развития АГ на фоне лечения сорафенибом, особенно в течение первых 6 нед, а также о необходимости регулярного мониторинга АД.

Токсические эффекты цитокинов и других антиангиогенных препаратов

При отсутствии стандартной терапии распространенного РП одним из основных факторов выбора препарата таргетной терапии для врача и пациента будет относительная безопасность и переносимость лекарства. На сегодняшний день нет доступных данных рандомизированных клинических исследований, в которых была бы проведена сравнительная оценка безопасности и переносимости препаратов таргетной терапии при лечении больных РП. В связи с этим можно привести лишь краткую сводную таблицу, сравнивающую 2 основных антиангиогенных препарата (сорафениб и сунитиниб) с цитокинами (интерферон α) и основанную на имеющихся опубликованных данных.

Заключение

Проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы среди пациентов с заболеванием почки (TARGET) дало возможность сравнить токсические эффекты, вызванные приемом сорафениба, с проявлениями, непосредственно сопровождающими распространенный ПКР. Данное исследование подтвердило, что сорафениб увеличивает беспрогрессивную выживаемость, являясь безопасным и хорошо переносимым препаратом. Безопасность и эффективность сорафениба, доказанные в исследовании TARGET, сформировали основу для одобрения сорафениба FDA для лечения распространенного РП. Большинство побочных явлений, наблюдавшихся среди пациентов, получавших сорафениб, в этом исследовании, были легкой и средней степени токсичности, достаточно быстро купировались и не обладали кумулирующим эффектом.

Литература

1. Strumberg D., Awada A., Hirte H. et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? Eur J Cancer 2006;42:548—56.
2. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

3. Escudier B., Eisen T., Sradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125—34.
4. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia («hand-foot») syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000;1:225—34.

5. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous sides of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6:491—500.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115—24.

Уважаемые читатели!

Напоминаем, что бесплатная рассылка журнала «Онкоурология» производится только по Российской Федерации. Чтобы сделать журнал доступным для всех специалистов на территории бывшего Союза, со второго полугодия 2009 г. предлагаем вариант платной подписки — через систему электронных платежей.

Ознакомиться с подробной информацией о подписке можно на сайте <http://urotoday.ru/>

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2009 г. можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312

«Пресса России» — 42169